

DIE WIRKUNG VON CHOLECYSTOKININ AUF DEN  
MUSCULUS SPHINKTER ODDI

Rainer Mittl

1964







Digitized by the Internet Archive  
in 2026

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN  
Direktor: Professor Dr. W. SEITZ

---

DIE WIRKUNG VON CHOLECYSTOKININ AUF DEN  
MUSCULUS SPHINKTER ODDI

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
verfaßt und  
einer Hohen Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Rainer Mittl  
aus München

München 1964

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

|                      |                             |
|----------------------|-----------------------------|
| Berichterstatter:    | Professor Dr. K. STUHLFAUTH |
| Mitberichterstatter: | Professor Dr. W. SEITZ      |
| Dekan:               | Professor Dr. R. BACHMANN   |

Tag der mündlichen Prüfung: 31. Juli 1964



MEINEN ELTERN  
IN DANKBARKEIT GEWIDMET



# INHALTSVERZEICHNIS

|                                                                                                                                    | Seite |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| I. Einführung                                                                                                                      | 7     |
| II. 1. Bisherige Ergebnisse                                                                                                        | 8     |
| 2. Material                                                                                                                        | 8     |
| 3. Problemstellung                                                                                                                 | 9     |
| 4. Eigene Untersuchungen                                                                                                           | 12    |
| A. Bestimmung der Wirkung von Cholecystokinin auf die<br>Peristaltik des Sphinkter Oddi und auf die intracholedocha-<br>len Drucke | 12    |
| a. Einführung und Methodik                                                                                                         | 12    |
| b. Ergebnisse der Versuchsreihe                                                                                                    | 16    |
| c. Diskussion                                                                                                                      | 23    |
| B. Untersuchung der Verwendbarkeit von Cholecystokinin zur<br>Funktionsprüfung des Sphinkter Oddi                                  | 28    |
| a. Einführung und Methodik                                                                                                         | 28    |
| b. Ergebnisse der Versuchsreihe                                                                                                    | 36    |
| c. Diskussion                                                                                                                      | 42    |
| III. Zusammenfassung                                                                                                               | 45    |
| Literaturverzeichnis                                                                                                               | 47    |



## I. EINFÜHRUNG

Ivy und Oldberg beobachteten 1928, daß Sekretinpräparate, gewonnen aus den oberen Anteilen des Schweinedünndarms, eine Verkleinerung des cholecystographisch dargestellten Gallenblasenschattens hervorrufen. In einer Testreihe konnten sie die rasche und vollständige Entleerung der menschlichen Gallenblase nach Injektion stärker gereinigter Fraktionen des gastrointestinalen Hormons zeigen (5).

An eine Anwendung dieser Entdeckung in der röntgenologischen Funktionsdiagnostik der Gallenblase war aber zunächst nicht zu denken, weil es nicht gelang, das wirksame Prinzip vom Sekretin abzutrennen und konzentriert darzustellen. Erst 1954 entwickelten Jorpes und Mutt mit Hilfe neuer chemischer Reinigungsverfahren eine cholecystokinetisch wirksame Substanz, die sie "Cecekin" nannten. Cecekin führt, meist unmittelbar nach der intravenösen Injektion, zu einer zunehmenden Kontraktion der Gallenblasenmuskulatur, die, in der Regel 10 bis 15 Min. p.i., ihr Maximum erreicht (5; 6).

Caroli u. Mitarb. wendeten das 'Cholecystokinin'-Präparat bei verschiedenen Cholecystopathien an und fanden, daß unter bestimmten Bedingungen die Wirkung des Cecekin auf die Gallenblase abgeschwächt wird. Daraus schlossen sie, es gebe ein weiteres 'Gallenwegshormon', das eine antagonistische Kraft zum Cholecystokinin darstelle, und nannten es 'Anticholecystokinin' (1). Beide Hormone haben Svatos u. Mitarb. papierelektrophoretisch mit einer speziellen Methode aus dem Urin von Meerschweinchen isoliert (14).

Der Kontraktionszustand der Gallenblase wird also, wie aus diesen Untersuchungen hervorgeht, hormonal, durch das Cholecystokinin, und vermutlich auch seinen Gegenspieler, das Anticholecystokinin, bestimmt (15). Das vegetative Nervensystem dagegen bewirkt keine Gallenblasenentleerungen, sondern reguliert nur den Tonus der glatten Wandmuskulatur. Der N. Vagus ist der tonussteigernde Nerv, Splanchnikusreizung senkt ihn (3).

Cholecystokinin ruft nicht nur Gallenblasenkontraktionen hervor, sondern hat noch andere Bedeutung für das Gallenwegssystem. Es entwickelt eine geringe choleretische Wirksamkeit (19) eine starke Förderung der Duodenalmotilität (2) tritt nach der Injektion auf, und schließlich steuert es die Tätigkeit des Sphinkter Oddi. Wir haben letzteres genauer geprüft.

## II.

### 1. BISHERIGE ERGEBNISSE

Die Aktionen des Sphinkter Oddi wurden 1961 von Torsoli u. Mitarb. näher untersucht. Insbesondere registrierten sie alle Veränderungen, die unter dem Einfluß von Cholecystokinin an der glatten Ringmuskulatur des choledochoduodenalen Verschlußapparates abliefen. Dabei stellten sie röntgenologisch fest, daß innerhalb 30 Sek. nach intravenöser Injektion von Cecekin eine Verengung im terminalen Choledochusabschnitt auftrat. Anschließend folgte eine Erschlaffung des Sphinkter Oddi und eine Erweiterung im intra- und extramuralen Teil (16).

Diese Beobachtungen präzisierten die Feststellung von Ivy und Mitarb., daß Cholecystokinin den Sphinkter Oddi erweitere (14).

Caroli und Mitarb. injizierten Cecekin auch bei cholecystektomierten Patienten. Nach ihren Angaben entstand innerhalb 1 - 5 Min. nach der Injektion eine 'Hypertension' des Sphinkter Oddi (1).

Hess lehnt, im Gegensatz zu diesen Beobachtungen, einen direkten Cholecystokinin-Einfluß auf die Muskulatur des Sphinkter Oddi ab und nimmt an, die Tätigkeit des Schließmuskels werde durch den intracholedochalen Druck gesteuert. Drucksteigerung führe zu einer Erhöhung der Durchflußmenge durch die Papille, Drucksenkung zur Verminderung (3). Auch die Zusammensetzung des Duodenalinhaltes übe einen Einfluß auf Öffnung und Verschluß des Sphinkter Oddi aus. Dies müsse auf einem örtlichen Reflex beruhen, der aber nichts mit einem hormonalen Cholecystokinin-Mechanismus zu tun habe.

Entgegen dieser Meinung steht aber durch die Untersuchungen der oben angegebenen Autoren fest, daß Cholecystokinin aktiv den Kontraktionszustand der glatten Muskulatur des Sphinkter Oddi verändert, und zwar unabhängig vom Cholecystokinin-Mechanismus der Gallenblase (1). Aus der bisherigen Literatur zu diesem Thema geht allerdings nicht hervor, in welcher Weise das Cholecystokinin in die Aktionen der Sphinkterperistaltik eingreift. Bekanntlich ist der Sphinkter Oddi dauernden rhythmischen Kontraktionen unterworfen, sodaß der Galleabfluß durch die Papilla Vateri schubweise in der Pause zwischen jeweils zwei Kontraktionen erfolgt. Wie das Cholecystokinin diese Peristaltik steuert und eine Cecekin-Injektion die Aktionen des Sphinkter Oddi beeinflusst, soll u. a. in dieser Arbeit geklärt werden.

### 2. MATERIAL

Es kam das Cholecystokininpräparat der Firma Vitrum, Stockholm, das den Handelsnamen 'Cecekin' trägt, zur Anwendung. Neben dem Cholecystokinin enthält es noch ein weiteres gastrointestinales Hormon, das Pankreozymin. Deshalb

läßt sich mit Cecekin eine gleichzeitige Überprüfung der Gallenblasenfunktion und der Pankreassekretion durchführen.

Das Hauptanwendungsgebiet für Cecekin ist die Untersuchung der Kontraktionsfähigkeit der Gallenblase im Boyden'schen Versuch. Es verkleinert sich die mit Biligradin forte dargestellte Gallenblase nach der intravenösen Injektion von Cecekin kontinuierlich um mehr als das doppelte des ursprünglichen Volumens. Die Kontraktion setzt rascher ein als bei den sonstigen, im allgemeinen verwendeten Stimulantien, wie z. B. Eigelb, Sorbit oder Magnesiumsulfat; die Kontraktionsstärke ist optimal.

Rohmaterial für die Herstellung von Cecekin ist der erste Meter Schweinedünndarm, einschließlich Duodenum (6). Die Extraktion des Gallenwegshormons erfolgt in einem, mehrere Stufen umfassenden Reinigungsvorgang, bei dem vor allem die Abtrennung von Sekretin im Vordergrund steht. Man erhält schließlich ein hochkonzentriertes, annähernd reines Cholecystokininpräparat, dessen Wirksamkeit in biologischen Einheiten, sog. 'Ivy-dog-units', gemessen wird (5). Eine Ampulle Cecekin enthält 75 Ivy-dog-units, d. h. für ein durchschnittliches Körpergewicht von 75 kg eine Ivy-dog-unit pro kg. Diese Dosis ist in 3 - 4 mg Trocken-substanz enthalten, die zur Injektion in 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst werden. Die Injektionsdauer soll sich über 3 Min. erstrecken. Edholm hält eine Dauertropfinfusion, bei der innerhalb 20 - 30 Minuten das gelöste Cecekin einläuft, für die günstigste, den physiologischen Verhältnissen am besten angepasste Methode (2).

Trotzdem kann es während der Injektion zu Beschwerden kommen. Es wurden in einzelnen Fällen spastische Kontraktionsschmerzen im Gallenblasenbereich, die Koliken ähnelten, beobachtet. Häufiger klagten die Patienten über Übelkeit, Brechreiz, oder plötzliches, subjektives Wärmeempfinden (2).

Wir verwendeten zur Cecekinwirkungsprüfung auf den Sphinkter Oddi dieselbe Menge, die zur vollständigen Gallenblasenkontraktion führt, nämlich die Dosis von 75 Ivy-dog-units.

### 3. PROBLEMSTELLUNG

Das Ziel meiner Arbeit war es also, die Wirkung des Cholecystokinin-Präparates Cecekin auf die Peristaltik des Sphinkter Oddi, einschließlich der Neben- bzw. Rückwirkungen auf den Ductus Choledochus festzustellen.

Daneben sollte geprüft werden, ob die Möglichkeit besteht, Cecekin im klinischen Gebrauch zur Funktionsdiagnostik des choledochoduodenalen Schließmuskels zu verwenden.

#### 4. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Der Themenstellung entsprechend gliedert sich die vorliegende Arbeit in zwei Teile:

- A. Bestimmung der Wirkung von Cholecystokinin auf die Peristaltik des Sphinkter Oddi, und auf die intracholedochalen Drucke.
- B. Untersuchung der Verwendbarkeit von Cholecystokinin zur Funktionsprüfung des Sphinkter Oddi.

##### A. Bestimmung der Wirkung von Cholecystokinin auf die Peristaltik des Sphinkter Oddi und auf die intracholedochalen Drucke

###### a. Einführung und Methodik

Es ist mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden, cholangiographisch beim Menschen die Gegend des Sphinkter Oddi darzustellen, weil es sich um einen sehr kleinen Bezirk handelt, der zudem oft von, bereits ins Duodenum übergetretenen, Kontrastmittelschatten verdeckt wird. Das Lumen des terminalen, zur Papilla Vateri hin konisch verlaufenden Choledochusabschnittes verringert sich dabei meistens so stark, daß nur noch ein dünner Kontrastmittelfaden sichtbar ist.

In diesem Bereich, der nur mit Schichtaufnahmen einigermaßen deutlich zur Darstellung kommt, spielt sich die Peristaltik des choledochoduodenalen Schließmuskels ab. Ihre Frequenz ist dem Gallebedarf im Duodenum angepaßt und beträgt in Ruhe etwa 7 - 12 Kontraktionen pro Minute (3). In den Dilatationspausen strömt die Galle durch die geöffnete Papilla Vateri in den Dünndarm ab.

Diese Bewegungen des Sphinkter Oddi lassen sich am besten mit einem kineradiographischen Gerät studieren; Hess stellte bei derartigen Untersuchungen fest, daß sich die einzelnen Muskelanteile des Verschlusssystems nacheinander, in strenger Reihenfolge öffnen und schließen. Die cholangiographisch relativ gut sichtbare Entleerung der Galle ins Duodenum stellt dabei die letzte Stufe eines komplizierten Öffnungsmechanismus dar (3).

Etwa alle 5 - 8 Sekunden erweitert sich der Papillensphinkter, bleibt je nach Zusammensetzung des Duodenalinhaltes einige Sekunden auf, und leitet dann durch Kontraktion den Verschluß des Sphinkter-Oddi-Systems von distal her ein. Es folgt der Verschluß des Sphinkter ampullae und schließlich der der Sphinkter choledochi proprius und Winsingianus. Anschließend beginnt in der umgekehrten Reihenfolge die Öffnungsphase.

Die Aktionen des Sphinkter Oddi lassen sich also in eine Öffnungs- und Verschlußphase differenzieren, die durch eine Pause voneinander getrennt sind.

Bei der einfachen Durchleuchtung, ohne kineradiographische Aufnahmetech-

nik, wie wir sie für unsere Versuche verwendeten, ist eine detaillierte Beobachtung der Bewegungen des Sphinkter Oddi - Verschlussmechanismus nicht möglich. Die Sphinkterperistaltik läuft zu schnell, und vor allem zu ruckartig ab, sodaß mit Sicherheit nur der Augenblick einer Phase der Peristaltik bestimmt werden kann, in dem der Abfluß der Galle ins Duodenum beginnt. Es entsteht dabei auf dem Röntgenscreen ein Bild im Zwölffingerdarm, als ob Tusche durch eine Düse in klares Wasser gespritzt würde.

Der zeitliche Abstand von zwei solchen Kontrastmittelausschüttungen ist genau bestimmbar. Er kann zur Berechnung der Frequenz der Sphinkterperistaltik herangezogen werden, die angibt, wieviele Öffnungs- und Verschlussphasen pro Zeiteinheit am Sphinkter Oddi ablaufen.

Auf diesem Wege kann man feststellen, ob Cholecystokinin die Phasendauer der Sphinkterperistaltik im Sinne einer Verlängerung oder Verkürzung beeinflusst, indem man die Frequenz des Sphinkterspiels in Ruhe vor, und nach einer Injektion des Cholecystokininpräparates Cecekin mißt.

Die Druckwerte im Choledochus werden zweckmäßigerweise mit einem Radiomanometrieapparat gemessen. Plessier hat mit diesem Gerät auch die Druckverhältnisse in Gallenblase und -gang unter dem Einfluß von Cholecystokinin getestet (10). Die Versuche wurden an Meerschweinchen ausgeführt, und es ergab sich, und zwar sowohl bei cholecystotomierten Menschen als auch bei cholecystektomierten Versuchstieren, daß nach der Injektion von Cholecystokinin die Druckwerte im Gallenwegssystem anstiegen.

Als Beispiel gibt Plessier einen Fall an, bei dem das Cecekin bei einem Residualdruck von 10 cm injiziert wurde. Während der nächsten 5 Minuten erreichte der Druckwert durch langsames Ansteigen eine Höhe von 20 cm H<sub>2</sub>O und fiel dann wieder auf die Ausgangswerte zurück (10). In einem anderen Fall kontrollierte er die Cholecystokininwirkung, indem er einen Überdruck von 24 cm H<sub>2</sub>O im Hepatocholedochus herstellte, und die Zeitspanne bestimmte, die vergeht, bis sich der Residualdruck wieder einstellt. Diese betrug zunächst 2'30", verlängerte sich nach der Injektion von Cecekin aber auf 12'30".

Bei unseren Versuchen wurden der Residualdruck im Choledochus und der Passagedruck des Sphinkter Oddi bestimmt. Aus dem Vergleich der in Ruhe gemessenen und nach der Injektion von Cholecystokinin gewonnenen Werte läßt sich die Stärke der Cecekinwirkung ablesen.

## Durchführung der Untersuchungen:

### Versuchsanordnung

Eine einfache Methode, um gleichzeitig den Druck im Choledochus und die Frequenz der Sphinkterperistaltik zu überprüfen, ist die sog. postoperative Radiomanometrie. Es wird dabei über eine, z. B. nach der Entfernung eines Konkrements

aus Choledochus intraoperativ eingelegte Gallengangsdrainage, das Kontrastmittel in das Gallenwegssystem eingefüllt.

Man kann dabei eine Kontrastmitteldichte erzeugen, die wesentlich stärker ist als bei der intravenösen Cholangiographie, weil man nicht von der Ausscheidungsfähigkeit der Leber für das Kontrastmittel abhängig ist und ein entsprechend konzentriertes, z. B. 30 % Urografin, verwenden kann. Der terminale, intra- und extramurale Choledochusabschnitt wird damit in seinen Umrißen vollständig und deutlich gezeichnet, und es sind die Voraussetzungen für eine Beobachtung der Sphinkterperistaltik gegeben.

Gleichzeitig kann man die im Choledochus befindliche Kontrastmittelsäule als Schenkel eines Manometers betrachten, dessen zweiten Schenkel der Kontrastmittelbehälter des Radiomanometrieapparates darstellt. Auf diese Weise lassen sich folgendermaßen der Passage- und Residualdruck im Choledochus bestimmen:

Beim Anheben der Kontrastmittelampulle des Radiomanometrieapparates (nach Caroli) über das Niveau des Ductus Choledocnus, füllt sich dieser langsam mit Kontrastmittel, in unserem Falle 30 % Urografin.

Die Messung des Passagedruckes erfolgt, indem man durch Verschieben des, an einem Stativ befestigten Kontrastmittelbehälters, den Niveauunterschied zwischen Kontrastmittelspiegel und Choledochus solange vergrößert, bis das erste Mal Urografin durch den Sphinkter Oddi ins Duodenum strömt. Dieser Niveauunterschied, in Zentimeter gemessen, gibt die Höhe des Passagedrucks in der Einheit "cm Urografin (30%)" an.

Der Residualdruck wird gefunden, indem man den Gummischlauch zwischen Kontrastmittelbehälter und T-Drain abklemmt. Der Druck sinkt dabei bis zu dem Wert ab, mit dem sich der geschlossene Sphinkter Oddi gerade noch ins Gleichgewicht setzen kann.

In unserem Falle wurden die Druckmessungen und die Frequenzbestimmung der Sphinkterperistaltik bei 8 Patienten durchgeführt. Die Probanden wurden in Rückenlage, unter Zuhilfenahme eines Zielgerätes an einem Röntgenapparat mit Bucky-Blende durchleuchtet (75 kV, 1 mA). Besonders charakteristische Augenblicke des Versuchsablaufes wurden in Kontrollaufnahmen, bzw. Aufnahmeserien festgehalten (75 kV, 20 mA, 2 Sek.).

### Begründung für die Auswahl der Patienten

Unsere Untersuchungen erfolgten aus zwei Gründen nur bei cholecystektomierten Patienten:

Die Füllung des Gallengangs mit Kontrastmittel ist über ein T-Drain nur möglich, wenn dieses, anlässlich einer Cholecystektomie, intraoperativ in den Choledochus gelegt wurde.

Zweitens sind die Mengenverhältnisse der Gallenwegshormone im Organismus beim Cholecystektomierten für unsere Zwecke günstiger. Caroli u. Mitarb. haben herausgefunden, daß sich nach der Gallenblasenexstirpation das Gleichge-

wicht zwischen Cholecystokinin und Anticholecystokinin ändert. Das normale Quantum Anticholecystokinin wird sogar so stark vermindert, daß es nur noch in Spuren im Urin nachweisbar wird (1). Die Cholecystokininmenge dagegen bleibt etwa ebenso groß wie vor der Cholecystektomie, sodaß das Verhältnis zwischen den Gallengangshormonen zugunsten des Cholecystokinins verschoben ist.

Wird, wie in unseren Versuchen, durch parenterale Zufuhr von Cecekin, der, bereits durch Verminderung des Anticholecystokininspiegels relativ erhöhte Cholecystokininanteil, auch absolut vermehrt, so sind alle Veränderungen am Gallenwegssystem ausschließlich auf die Wirkung des Cholecystokinins zurückzuführen. Eine evtl. zustandekomende Druckänderung im Choledochus spiegelt also die reine Cholecystokininwirkung wider.

Da zudem beim Cholecystektomierten der Cholecystokinineinfluß auf die intravesikalen Drucke wegfällt, kann eine Druckänderung im Choledochus nicht als Folge der Druckerhöhung in der Gallenblase aufgefaßt werden. Sie muß ihre Ursache vielmehr in einem Cholecystokinineinfluß ausschließlich auf den Sphinkter Oddi-Verschlußmechanismus haben. Es bestehen also beim Cholecystektomierten klare und übersichtliche Versuchsbedingungen.

### Versuchsablauf

Während das Kontrastmittel vom Caroli'schen Radiomanometriergerät aus langsam in den Choledochus einströmte, wurde die Papilla Vateri durch entsprechende Lagerung des Patienten zur Beobachtung eingestellt. Das Lumen des terminalen Choledochusabschnittes füllte sich allmählich mit Kontrastmittel und ließ eine Beobachtung der Sphinkterperistaltik zu. Durch Erhöhung des Kontrastmitteldruckes vom Apparat her wurde schließlich ein Wert erreicht, bei dem das Kontrastmittel durch den Sphinkter Oddi-Schließmuskel ins Duodenum abzufließen begann. Unter diesen Voraussetzungen begannen wir unsere Messungen, wobei gleichzeitig die Frequenzbestimmung der Peristaltik des Sphinkter Oddi und die Messung des intracholedochalen Druckes erfolgte.

Die Dauer der Einzelaktionen der Peristaltik des Sphinkter Oddi, bestehend aus jeweils einer Öffnungs- und Verschlußphase, wurde von einem, röntgenologisch deutlich sichtbaren Kontrastmittelausfluß ins Duodenum, ausgehend bestimmt. Die öfters wiederholte Messung der Phasenlänge ließ die Berechnung der individuellen mittleren Phasendauer der Ruheperistaltik des choledochoduodenalen Schließmuskels zu.

Ebenso wurde durch mehrmalige Bestimmung des Passage- und Residualdruckes ein Mittelwert für jeden Patienten gewonnen, der eine Beurteilung der intracholedochalen Druckverhältnisse im Ruhezustand, d. h. außerhalb der Verdauungsvorgänge zuließ.

Im Anschluß an diese vorbereitenden Messungen injizierten wir 4 mg Cecekin, in 10 ccm physiol. NaCl-Lösung, langsam innerhalb 3 Minuten. Noch wäh-

renn der Injektion begannen wir mit wiederholten Messungen von Passage- und Residualdruck und Bestimmungen der Phasenlängen der Sphinkter Oddi-Peristaltik. Beide Messreihen wurden in ein- bis zweiminütigen Abständen bis etwa 10 oder 15 Minuten nach Beginn der Injektion fortgeführt.

### Folgerungen aus den Meßwerten

Das Prinzip unserer Untersuchungen beruht auf einem Vergleich der Meßwerte, die vor Injektion des Cecekinpräparates gefunden wurden, mit den nach Einsetzen der Wirkung festgestellten Mittelwerten.

Für die Phasenlänge und damit indirekt die Frequenz der Peristaltik des Sphinkter Oddi läßt sich auf diese Weise feststellen, ob Cholecystokinin die Sphinkter Oddi-Peristaltik beschleunigt, wann eine solche Wirkung ihren Höhepunkt erreicht und wann der Cholecystokinineinfluß aufhört, was sich aus einer Rückkehr der Phasenlänge zur ursprünglichen, vor Cecekininjektion festgestellten Länge ergäbe.

Die Vergleichswerte der manometrischen Untersuchung geben dagegen Auskunft über den Charakter einer durch Cholecystokinin ausgelosten Druckverschiebung im Hauptgallengang, deren Art und Stärke, Einsetzen, Maximum und Aufhören festgestellt werden kann. Außerdem läßt sich ablesen, ob sich der Passage- und der Residualdruck gleich stark verändern, oder unabhängig voneinander.

### **b. Ergebnisse der Versuchsreihe**

Grundsätzlich stellten wir bei allen Patienten fest, daß nach der Injektion des Cholecystokininpräparates Cecekin im Vergleich zum Ruhezustand eine Beschleunigung der Peristaltik des Sphinkter Oddi-Muskels meßbar wurde. Gleichzeitig waren der Passage- und der Residualdruck während der Einwirkung des Gallenwegshormons erhöht.

Nun war aber die Geschwindigkeit der peristaltischen Wellen von vorneherein bei jedem Patienten, weiterhin aber auch von Patient zu Patient, sehr unterschiedlich. Außerdem wurde in jedem Fall ein anderer Druck im Choledochus gemessen. Es ist deshalb nicht verwunderlich, daß die individuelle Reaktion auf eine einheitliche Menge Cholecystokinin beträchtliche quantitative Unterschiede bei den einzelnen Patienten zeigte.

Wir stellen deshalb zunächst den Versuchsablauf in den 8 Fällen im einzelnen dar.

### Einzelergebnisse

Der besseren Übersichtlichkeit halber sind die Versuchsergebnisse in Diagrammen aufgezeichnet.

Für jeden Fall sind zwei Schaubilder vorhanden. Das eine, auf der linken Seite aufgezeichnete, gibt die Phasendauer der Sphinkterperistaltik wieder. Wir haben, wie beschrieben, die Gesamtdauer einer Öffnungs- und Schließungsphase

mehrmals hintereinander bestimmt, und aus einer Meßserie jeweils den kürzesten und längsten Zeitwert herausgesucht, in das Diagramm eingetragen, und die beiden Punkte miteinander verbunden.

Die entstandene Strecke gibt an, in welcher Größenordnung sich die individuelle Phasenlänge bewegte. Aus dem Vergleich der vor und nach der Cecekininjektion entstandenen Strecken ergibt sich, wie stark das Cholecystokin die Phasendauer der Peristaltik beeinflusst. Da wir die Werte in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Injektion eintragen, läßt sich aus dem Diagramm auch entnehmen, wann die stärkste Verkürzung der Phasendauer eintrat, und wann die Phasendauer wieder so lang war, wie vor der Injektion.

Das zweite Diagramm zeigt die Erhöhung von Passage- und Residualdruck durch das Cholecystokin in einer Kurve an. Aus dem Kurvenverlauf kann entnommen werden, wann nach der Injektion von Cecekin der stärkste Druckanstieg stattfand, und wann die Wirkung wieder abklang.

Im folgenden ist der Versuchsablauf in den einzelnen Fällen dargestellt.

Zeichenerklärung zu den folgenden Diagrammen (Abb. 2):

Abszisse: Zeit nach der Injektion von Cecekin in Minuten

Ordinate: Linkes Diagramm: Phasendauer der Sphinkterperistaltik in Sekunden.

Rechtes Diagramm: Intracholedochale Druckwerte in cm Kontrastmittelsäule (30 % Urografin).

———— = Druckkurve für den Passage-, - - - - = für den Residualdruck.

Besprechung der Einzelergebnisse an Hand der Schaubilder:

### 1. Patient A. B.

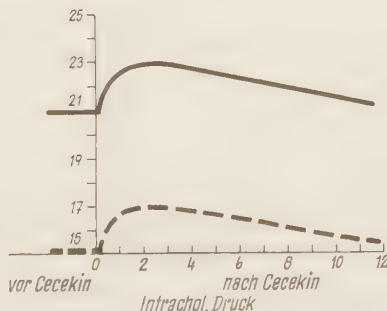
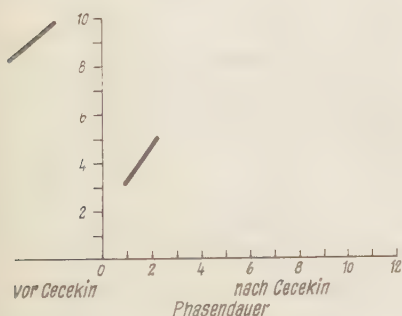


ABBILDUNG 2a:

Die durchschnittliche Länge einer Öffnungsphase und Verschlußphase betrug in Ruhe insgesamt 9 Sek.; nach der Anwendung von Cecekin, und zwar bereits 1 Min. p. i., nur noch 4 Sek.

Residual- und Passagedruck stiegen unter dem Einfluß von Cholecystokinin innerhalb einer Minute von 14 auf 17, bzw. 21 auf 22 cm an. Die Rückkehr zu den ursprünglichen Drucken erfolgte langsam innerhalb etwa 10 Minuten.

## 2. Patientin M. S.:

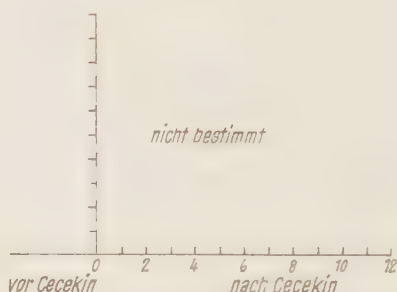
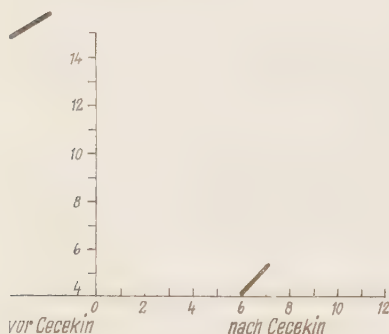


ABBILDUNG 2b:

Wir bestimmten die Phasendauer der Sphinkterperistaltik zunächst mit 15 - 16 Sekunden. Unter dem Einfluß von Cholecystokinin verkürzte sie sich sehr stark auf durchschnittlich 4 - 5 Sekunden.

Die intracholedochalen Druckwerte wurden bei dieser Patientin nicht bestimmt.

## 3. Patient L. T.:

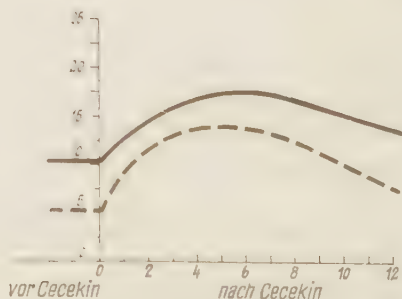
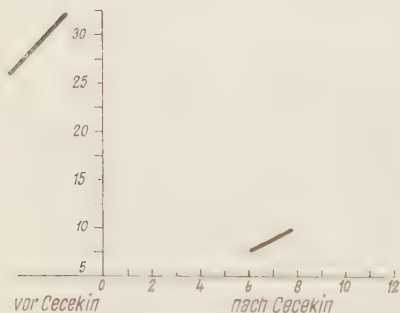


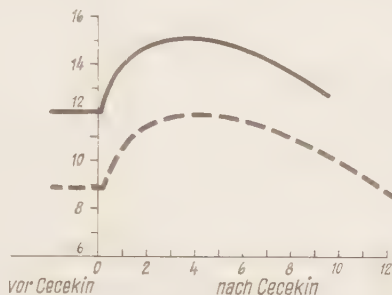
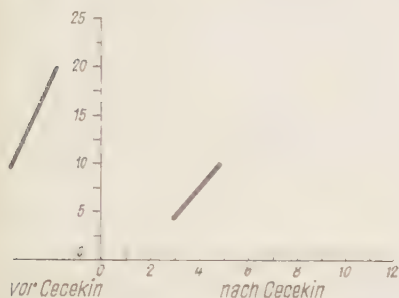
ABBILDUNG 2c:

Die Schwankungsbreite für die Phasendauer der Sphinkterperistaltik war in diesem Falle mit 25 - 33 Sekunden ziemlich groß. Nach der Cecekininjektion lagen die Werte zwischen 9 und 10 Sekunden.

Die Kurve, welche die Druckverhältnisse im Choledochus wiedergibt, zeigt

für den Residual- und den Passagedruck einen langsamen Anstieg von 5 auf 14, bzw. 10 auf 18 cm innerhalb 6 Minuten nach der Injektion des Gallenwegshormons. Erst mehr als 10 Minuten später kehrte sie auf das Ausgangsniveau zurück.

#### 4. Patientin A. T.:

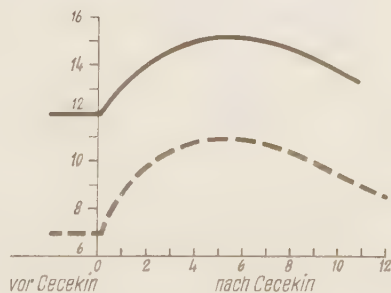
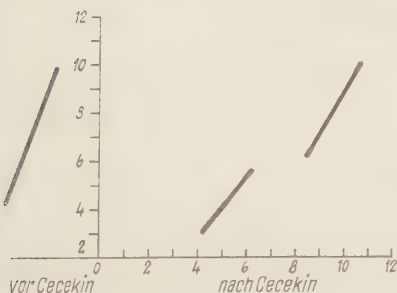


#### ABBILDUNG 2d:

Die maximale Verkürzung der Phasendauer der Sphinkterperistaltik wurde ab 3 Min. p. i. beobachtet. Die Werte hatten vorher zwischen 8 und 19 Sek. gelegen und betrugen zu diesem Zeitpunkt nur mehr durchschnittlich 7 Sek.

Der Residualdruck hatte in Ruhe etwa 9 cm betragen, stieg, ebenfalls 3 Min. nach der Cecekininjektion, auf 11 - 12 cm an und sank 13 Min. p. i. auf 6,5 cm, also unter das ursprüngliche Niveau. Ähnlich verhielt sich der Passagedruck.

#### 5. Patientin E. S.:



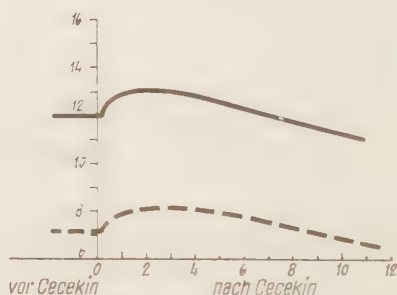
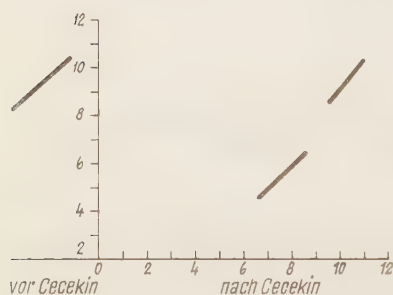
#### ABBILDUNG 2e:

Wir kontrollierten bei der Patientin die Länge der Öffnungs- und Verschlußphasen der Sphinkterperistaltik zu zwei verschiedenen Zeitpunkten nach der Cecekininjektion. In der Ruhe hatte die Phasenlänge durchschnittlich 6 Sekunden be-

tragen, 4 - 6 Min. p.i. war die maximale Verkürzung auf etwa 4 Sekunden, zwischen der 8. und 10. Min. p.i. eine deutliche Verlängerung auf durchschnittlich 7 Sekunden eingetreten.

Der Residualdruck des Sphinkter Oddi erhöhte sich 4 1/2 Min. p.i. von 7 auf 11 cm, der Passagedruck von 12 auf 15 cm. Wie in den anderen Fällen bereits beobachtet, stellten sich Änderung der Phasenlänge und die Erhöhung der intracholedochalen Drucke auch hier etwa zum selben Zeitpunkt nach Beginn der Hormoninjektion ein.

#### 6. Patient H. M.:



#### ABBILDUNG 2f:

Auch hier fanden wir, diesmal 8 1/2 Min. p.i., dieselben Durchschnittswerte für die Phasenlänge der Peristaltik des Sphinkter Oddi wieder, wie sie in Ruhe gemessen worden waren, nämlich 9 Sek. In der Zwischenzeit, 6 1/2 Min. p.i. war die Länge auf durchschnittlich 5 Sek. abgesunken.

Der Residual- und Passagedruck stiegen 1 Min. p.i. nur geringfügig an, und lagen 6 1/2 Min. p.i. sogar unter dem ursprünglichen Niveau.

## 7. Patient S.C.:

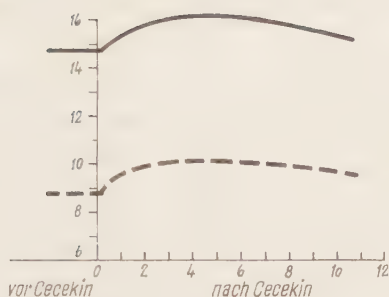
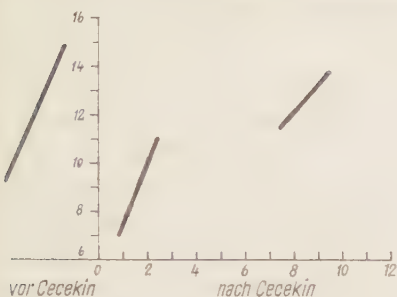


ABBILDUNG 2g:

Nach einem Abfallen der Phasenlängen der Sphinkterperistaltik von 12 auf 8 Sek. eine Minute nach der Cecekininjektion, waren die Durchschnittswerte bei der Patientin wieder ebenso hoch wie bei den ersten Messungen, als wir, 7 Min. p.i., erneut Bestimmungen durchführten.

Der Residual- und Passagedruck hatten sich 7 Min. p.i. geringfügig erhöht.

## 8. Patient P.H.:

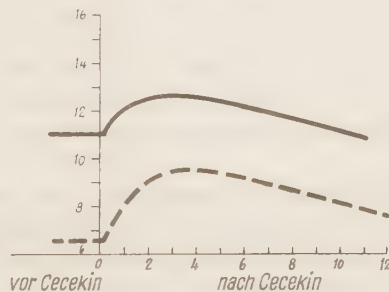
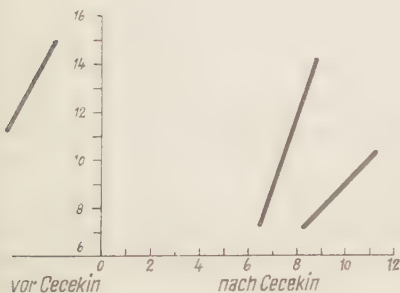


ABBILDUNG 2h:

Die Durchschnittslänge der Phasen der Sphinkter Oddi-Peristaltik betrug gegenüber einer ursprünglichen Dauer von etwa 13 Sek. zum Zeitpunkt 6 Min. p.i. nur annähernd 12, einige Minuten später nur noch 11 Sek.

Bereits 3 Min. p.i. war der Residualdruck von 6,5 auf 9,5 cm, der Passagedruck von 11 auf 12,5 cm angestiegen. Erst 14 Min. p.i. waren dieselben Werte wie vor der Cholecystokinininjektion wieder erreicht.

Aus den graphischen Darstellungen können Einzelheiten über den Versuchsablauf von den einzelnen Patienten entnommen werden. Dieselben Meßwerte sind in den folgenden Tabellen nochmals schematisch zusammengefaßt.

### Gesamtergebnis

Die Injektion von Cecekin bei diesen cholecystektomierten Patienten bewirkte eine Erhöhung der Passagedrucke um durchschnittlich 2,7 cm (Urografin 30 %), der Residualdrucke um durchschnittlich 3,3 cm (Urografin 30 %).

Diese Druckerhöhungen wurden von einer Verkürzung der durchschnittlichen Phasenlänge der Sphinkterperistaltik begleitet. Während vor der Injektion von Cecekin eine durchschnittliche Phasendauer von 13,5 Sek. bestimmt wurde, nahm dieser Mittelwert durchschnittlich um maximal 6,5 Sek. auf 7,0 Sek. ab.

In der Tabelle sind die Meßergebnisse dargestellt, aus denen die Mittelwerte berechnet wurden.

| vor<br>Cecekin | nach<br>Cecekin | Differenz |
|----------------|-----------------|-----------|
| 9              | 4               | 5         |
| 15,5           | 4,5             | 9         |
| 29             | 9,5             | 19,5      |
| 13             | 6,5             | 6,5       |
| 6,5            | 4               | 2,5       |
| 9,5            | 5               | 4,5       |
| 12             | 8               | 4         |
| 13             | 12              | 1         |

TABELLE 1: Phasendauer der Peristaltik des Sphinkter Oddi in Sek.

Wir haben in dieser Zusammenstellung diejenigen Meßreihen benutzt, in denen die stärkste durchschnittliche Verkürzung der Phasenlänge aufgetreten war. Diese wurde unabhängig davon genommen, zu welchem Zeitpunkt nach der Cecekininjektion sie beobachtet worden war.

Aus der durchschnittlichen Phasendauerverkürzung der Sphinkterperistaltik läßt sich die Frequenzbeschleunigung durch Cholecystokinin berechnen. Es ergibt sich, daß nach der Cecekininjektion durchschnittlich 9 1/2 statt 4 1/2 Sphinkteraktionen pro Minute abliefen.

Die Einzelwerte, aus denen die Ermittlung der durchschnittlichen Erhöhung der Passage- und Residualdrucke im Choledochus unter dem Einfluß von Cholecystokinin erfolgte, sind in den beiden folgenden Tabellen nochmals zusammengestellt.

| vor<br>Cecekin | nach<br>Cecekin | Differenz |
|----------------|-----------------|-----------|
| 21/22          | 23/24           | 2         |
| -              | -               | -         |
| 10             | 18              | 8         |
| 12             | 15              | 3         |
| 12             | 15              | 3         |
| 12             | 13              | 1         |
| 14/15          | 15              | 0,5       |
| 11             | 12,5            | 1,5       |

| vor<br>Cholec. | nach<br>Cholec. | Differenz |
|----------------|-----------------|-----------|
| 14/15          | 17/18           | 3         |
| -              | -               | -         |
| 5              | 14              | 9         |
| 8,5/9          | 11,5            | 2,5       |
| 7              | 11              | 4         |
| 7/8            | 8               | 0,5       |
| 8/9            | 10              | 1,5       |
| 6,5/7          | 9,5             | 3         |

Passagedruck

TABELLE 2a

Residualdruck

TABELLE 2b

Auch in diesem Falle wurde die maximale Veränderung der Drucke zur Berechnung herangezogen, gleich, wann nach der Cecekininjektion sie beobachtet worden war.

Das Einsetzen der Cholecystokininwirkung an den Gallengängen der Probanden erfolgte nicht gleichmäßig zum selben Zeitpunkt. Bei manchen Patienten begannen noch während der drei Minuten dauernden Injektionszeit Druckanstieg und Beschleunigung der Peristaltik, bei anderen, kurz, nachdem die Injektion beendet war. Am häufigsten änderten sich die Meßwerte zwischen der 6. und 8. Min. p.i.

Ebenso wie das Einsetzen des Cecekin-Einflusses war auch der Endpunkt der Wirkung individuell sehr unterschiedlich. Meistens waren nach 8 - 10 Min. die Meßwerte wieder auf den Stand zurückgekehrt, wie er vor Anwendung des Gallenwegshormons bestanden hatte. In manchen Fällen waren die Ruhewerte 14 oder 13 Min. p.i. noch nicht ganz eingetreten, und der Versuch mußte abgebrochen werden.

Als Besonderheit ergab sich bei drei Patienten, die ansonsten denselben Versuchsablauf zeigten, wie die anderen, daß die Ruhewerte für Druck und Phasenlänge der Spinkterperistaltik nach Beendigung des Cholecystokinineinflusses nicht nur wieder erreicht, sondern sogar unterschritten wurden.

### c. Diskussion

Es steht zur Debatte, welche Ursache die beobachteten Veränderungen haben, ob das Cholecystokinin direkt auf die Muskulatur des Sphinkter Oddi einwirkt, oder der Einfluß nur als Folge oder Rückwirkung oder Teil einer anderen Cholecystokininwirkung zu betrachten ist.

Es kommen dabei in Frage die choleretische Wirkung und die Förderung der Duodenalmotilität durch Cecekin, vor allem aber der Cholecystokinineinfluß auf den Kontraktionszustand der Gallenblase.

Hess (3) nimmt an, am Sphinkter Oddi bestehe ein, vom Cholecystokinin-mechanismus der Gallenblase unabhängiger, peristaltikartig ablaufender Verschlussmechanismus. Er begründet seine Ansicht durch eigene manometrische Messungen, die ergaben, daß beim Eintritt von Nahrung ins Duodenum bereits Veränderungen an der Peristaltik des Sphinkter Oddi auftreten, bevor sich die Gallenblase kontrahiert.

Auch die Tatsache, daß nach der Cholecystektomie in den meisten Fällen ein völlig geregelter Gallefluß besteht, spricht für das Vorhandensein eines selbständigen, jedenfalls nicht von der Gallenblase her gesteuerten Sphinkter Oddi-Verschlusssystems.

Die Frage, wie der Sphinkter Oddi funktioniert, wird von uns durch die Annahme einer direkten Einwirkung von Cholecystokinin auf den Sphinkter Oddi beantwortet. Hess ist dagegen der Ansicht, der Druck im Hepatocholedochus sei das steuernde Moment (8). Experimentell erzeugte Drucksteigerung erhöhte die Durchflußmenge durch den Sphinkter Oddi, Drucksenkung verringerte sie.

Wie unsere Versuche ergaben, besteht ein Kausalzusammenhang zwischen Druckerhöhung im Hauptgallengang und Cholecystokininmechanismus am Sphinkter Oddi. Das primäre ist dabei die Cholecystokininwirkung.

Es ist nun die Frage, ob es überhaupt einen direkten Einfluß der Cecekininjektion auf den Sphinkter Oddi gibt. Man kann sich vorstellen, daß Cholecystokinin primär die Cholerese anregt und dadurch der intracholedochale Druck ansteigt, was nach Hess das durch die Papilla Vateri abfließende Gallenvolumen steigern würde. Man kann auch annehmen, daß die Papillenperistaltik sekundär durch die Motilitätssteigerung im Duodenum durch Cecekin zu verstärkter Tätigkeit angeregt wird. Beides ist nicht beweisbar.

Unsere Versuchsbedingungen und die Tatsache, daß wir ausschließlich an cholecystektomierten Patienten die Cholecystokininwirkung auf den Sphinkter Oddi erprobten, lassen aber dagegen den sicheren Schluß zu, daß die Kontraktionen der Gallenblase nicht für die Aufrechterhaltung der Bewegungen des Sphinkter Oddi-Muskels notwendig sind, und auch ohne Gallenblase Cholecystokinin auf diesen einwirkt. Ob die Wirkung allerdings direkt an der Muskulatur ansetzt, oder indirekt durch andere Cholecystokininwirkung zustandekommt, ist röntgenologisch nicht entscheidbar.

Außer der Frage nach der Ursache des Cholecystokinineinflusses auf die Papilla Vateri ist auch die Frage nach dem Sinn der eintretenden Veränderungen zu stellen.

Die Erklärung für die Beschleunigung der Sphinkterperistaltik durch Cholecystokinin ist, daß bei Bedarf an Galle im Duodenum der Sphinkter Oddi häufiger geöffnet wird. Daß sich dabei gleichzeitig die Länge der Einzelphasen verkürzt, steht nicht im Gegensatz zu dieser Auffassung. Die Phase der Peristaltik besteht nämlich aus der Öffnungs- und der Verschlusszeit. Bei der Verkürzung der Gesamt-

phasendauer bleibt der Anteil der Öffnung gleich, der Verschuß tritt schneller ein, und so kommt es trotzdem zu einem stärkeren Kontrastmittelausfluß ins Duodenum.

Die verstärkte Cholereise nach der Cecekininjektion, die nachgewiesen ist (2), ist ebenfalls dem erhöhten Gallebedarf angepaßt, und führt ihrerseits, zum mindesten teilweise, zur Erhöhung des Gallenvolumens im Zwölffingerdarm. Hierzu paßt übrigens auch die Steigerung des intravesiculären Druckes und die Auslösung von Gallenblasenkontraktionen durch das Cholecystokinin.

Mit beidem steht die Druckzunahme im Hepatocholedochus nach der Cecekininjektion in enger Beziehung. Nicht nur, daß die Höhe des Gallengangsdruckes sich aus den cholecystokinetisch gesteuerten Drucken der Gallenblase und dem Gallesekretionsdruck der Leber, sowie der Verschußdauer des Sphinkter Oddi rekrutiert, der intracholedochale Druck mag seinerseits eine Bedeutung für die Durchflußmenge durch die Papilla Vateri haben.

Abgesehen davon, daß sich der choledochoduodenale Schließmuskel unterhalb eines bestimmten minimalen Druckes, des Passagedruckes, garnicht öffnet, üben die intracholedochalen Drucke durch ihren Anstieg nach der Ausschüttung des Gallenhormons, möglicherweise im Sinne einer Windkesselfunktion, einen Einfluß auf die Menge der ins Duodenum abströmenden kontrastmittelhaltigen Galle aus, indem bei erhöhtem Druck jede, bei einer Öffnung des Sphinkters abgegebene, Galleportion größer wird.

Aus dem Gesagten ergibt sich, daß unsere Untersuchungen einen Modellfall für die dauernde physiologische, zum Übertritt von Galle ins Duodenum erforderliche Cholecystokininsekretion darstellen.

Die Übereinstimmung unserer Ergebnisse mit früheren ähnlichen Untersuchungen ist grundsätzlich vorhanden. Doch unterscheidet sich unsere Fragestellung insofern, als das Hauptgewicht auf der Beobachtung der Peristaltik des Sphinkter Oddi nach der Cecekininjektion lag, während die anderen Autoren den Kontraktionszustand der Sphinktermuskulatur beschrieben.

Aus ihren Versuchen ergibt sich, daß Cholecystokinin zunächst eine Kontraktion und sekundär eine Dilatation des Sphinkter Oddi-Schließmuskelsystems hervorruft. Eine sehr starke, allerdings manometrisch erzeugte, Druckerhöhung vor dem Sphinkter Oddi erzeugt dagegen einen Spasmus des Muskels.

Man muß beim Vergleich dieser Resultate mit unseren Versuchen in Rechnung stellen, daß wir nur bei cholecystektomierten Patienten das Cholecystokinin anwendeten. Die Frequenzsteigerung der Sphinkterperistaltik und die Druckerhöhung im Choledochus dürfte mit der von Torsoli u. Mitarb. beschriebenen primären Verengung des terminalen Choledochusabschnittes nach der Cholecystokininjektion zusammenhängen.

Dieser Effekt wird aber von obigen Autoren nicht für die eigentliche Cholecystokininwirkung gehalten, sondern auf Verunreinigungen der Cholecystokininfraktion mit einer Substanz P zurückgeführt.

Die eigentliche Cholecystokinwirkung soll dagegen in einer sich an die Kontraktion anschließenden sekundären Erschlaffung des Sphinkters bestehen. Wir konnten diese Wirkung bei unserer Versuchsanordnung nicht ausgeprägt beobachten, sondern sahen nur Ansätze einer Umkehrung der anfränglich gemessenen Cholecystokinwirkung. Der Passage- und Residualdruck fielen teilweise unter das vor Beginn des Versuches gemessene Niveau ab, und die ursprüngliche Beschleunigung der Sphinkterfrequenz nahm nach einer individuell verschieden langen Zeit ab, und es trat eine Rückkehr zu den ursprünglichen Werten ein.

Möglicherweise ist der Versuchsablauf in unserem Falle auf das Fehlen der Gallenblase bei unseren Probanden zurückzuführen.

## B. Untersuchung der Verwendbarkeit von Cholecystokinin zur Funktionsprüfung des Sphinkter Oddi

### a. Einführung und Methodik

In den, im ersten Teil der vorliegenden Arbeit beschriebenen Versuchen wurde festgestellt, daß das Gallenhormon Cholecystokinin neben seiner cholecystokinetischen Aktivität auch auf das Gallengangsystem und den Choledochoduodenalen Verschlußapparat einen meßbaren Einfluß ausübt. Als Folge einer einmaligen Cecekininjektion waren die Drücke im Hepatocholedochus vorübergehend angestiegen, und die Geschwindigkeit der peristaltischen Wellen des Sphinkterspiels hatte zugenommen.

Diese Beobachtungen waren aber nur mit Hilfe einer Choledochostomie möglich gewesen. Ein, in den distalen Choledochusabschnitt eingeführtes T-Drain hatte die optimale Kontrastmitteldarstellung des Sphinkter Oddi-Gebietes gestattet, und gleichzeitig als peripherer Schenkel eines Kontrastmittelgefüllten Manometrieapparates gedient.

Für diagnostische Zwecke ist diese Methodik natürlich nicht verwendbar, außer es handelt sich darum, im Anschluß an eine Cholecystektomie oder Choledochusrevision zu klären, ob zusätzlich eine Läsion des Sphinkter Oddi vorliegt.

In den meisten Fällen soll jedoch intern-radiologisch, bevor eine Operation durchgeführt wird, diagnostiziert werden, ob bei einem Gallenleiden eine Miterkrankung des Sphinkter Oddi, funktioneller oder organischer Art, vorhanden ist.

Die folgenden Untersuchungen des Sphinkter Oddi-Verschlußmechanismus sind deshalb unter cholangiographischer Kontrolle der Cholecystokinwirkung ausgeführt worden. Die intravenöse Cholangiographie mit Biligradin forte ist eine sehr leistungsfähige Methode, mit der man insbesondere die Anwesenheit von Choledochus- und auch Papilleusteinien feststellen kann, doch ist sie weniger zu differenzierten Beobachtungen in der Gegend des Sphinkter Oddi geeignet, wie sie für unsere Versuche erforderlich waren. Die Kontrastmitteldichte ist im Hepatochole-

dochus oft nicht stark genug, um, vor allem den terminalen, intra- und extramuralen Choledochusanastomosen scharf von seiner Umgebung abzugrenzen.

Eine Beobachtung der Papillenperistaltik auf dem Röntgenbildschirm, sowie ihrer Einzelphasen, schied also bei röntgenologischer Darstellung des Choledochus mit Biligrafin aus.

Wir prüften deshalb den Einfluß von Cholecystokinin auf Sphinkter Oddi und Choledochus mit Hilfe zweier anderer Kriterien, die sich bei einem Vergleich der Röntgenaufnahmen des Hauptgallenganges vor und nach der Cecekininjektion feststellen ließen. Wir bestimmten die Weite des Ductus Hepatocholedochus und die Dichte der Kontrastmittelausscheidung durch die Papilla Vateri während der Hauptwirkungszeit des Gallenhormons.

Das Lumen von Hepaticus und Choledochus hat, wie aus einem Übersichtsreferat von Stuhlfauth (15) hervorgeht, eine erhebliche physiologische Streubreite, ohne, daß sich daraus im Einzelfall Hinweise auf Funktionsstörungen ergeben. Erst, wenn die Grenzen stark überschritten werden, ist ein Rückschluß auf eine Störung des Galletransportes möglich.

Für den einzelnen Patienten hat die Choledochusweite einen feststehenden Wert, und nur in Ausnahmefällen treten vorübergehende Lumenschwankungen, allerdings von minimaler Größe, auf. Homykiewitsch (4) hält diese röntgenologisch feststellbaren Änderungen der Gallengangsform nicht für einen peristaltikartigen Mechanismus, der eventuell der Fortbewegung der Galle im Hepatocholedochus dienen konnte. Anatomische Studien ergaben nämlich, daß die Muskulatur des Hauptgallenganges rudimentär, und nur in Ausnahmefällen stärker entwickelt ist.

Da bei einem mittleren Durchmesser des Choledochus von höchstens 8 - 10 mm Veränderungen der Weite nur sehr schwer eindeutig gemessen werden können, haben wir, um Fehlerquellen auszuschalten, sorgfältig darauf geachtet, daß die Patienten während der ganzen Untersuchung dieselbe Lage auf dem Untersuchungstisch beibehielten. Dabei machten wir zur Kontrolle jeweils mehrere Aufnahmen vor und nach der Injektion von Cecekin.

An Hand dieser Röntgenbilder läßt sich feststellen, ob als Folge einer Cholecystokininwirkung an vergleichbaren Gangabschnitten Änderungen der Gallengangsweite eintreten.

Auch die Menge der ins Duodenum abgeschiedenen kontrastmittelhaltigen Galle läßt sich cholangiographisch in etwa beurteilen. Sie ist auf dem Höhepunkt der Kontrastmittelabsonderung durch die Leber ziemlich konstant, weil sich die Gallepassage durch die Papilla Vateri und der Abtransport der Galle infolge der Duodenalmotilität etwa die Waage halten.

Wir haben bereits angedeutet, daß durch die Frequenzzunahme der Papillenperistaltik unter dem Einfluß von Cholecystokinin die Gallenmenge im Duodenum sichtbar zunimmt. Die Cecekininjektion bedeutet nämlich, daß sich die Gallen-

blase kontrahiert und entleert. Auch bei den cholecystektomierten Probanden ist der Effekt einer Dichtezunahme des Kontrastmittels im Bulbus Duodeni nach der Cecekininjektion sichtbar.

In diesem Falle kann die rasche Dichtezunahme des Kontrastgalleschattens nur dadurch entstehen, daß öfters größere Mengen Galle durch die Papilla Vateri ins Duodenum abgeführt werden, nachdem das Gallenhormon wirksam ist. Es läßt sich daraus ein, allerdings nur qualitativer Rückschluß auf die Tätigkeit des injizierten Cholecystokininpräparates ziehen, vor allem wenn man, bei gleicher Belichtungszeit die Röntgenaufnahmen vor und nach der Cholecystokininjektion miteinander vergleicht.

### Versuchsablauf

Die Darstellung des Hepatocholedochus erfolgte mit dem Kontrastmittel Biligradin forte. Zunächst wurden die Patienten im Hinblick auf die Verträglichkeit von Biligradin einer subcutanen Probeinjektion von wenigen ccm des Kontrastmittels unterzogen. Einige Stunden später erfolgte bei negativem Ausfall des Testes die intravenöse Injektion von Biligradin. Die 10 und 20 Min. p. i. angefertigten Cholangiogramme wurden auf ihre Kontrastmitteldichte hin untersucht und bei nur mäßiger Füllung des Hauptgallenganges ausgeschieden.

Bei den übrigen Patienten erfolgte zum Zeitpunkt der optimalen Darstellung des Hepatocholedochus die Cholecystokininjektion. Sie erstreckte sich über 3 Minuten. Als Zeitpunkt Null des Versuches wurde die Hälfte der Injektionsdauer genommen. Wir fertigten in ein- bis zweiminütigem Abstand etwa 3 bis 8 Cholangiogramme an. 10 bis 15 Minuten nach der Cecekininjektion wurden die Beobachtungen in den meisten Fällen abgebrochen, da sich keine neuen Gesichtspunkte mehr ergaben und die Wirkung der Cecekininjektion abgeklungen war.

Die Versuchsergebnisse ergaben sich aus den Cholangiogrammen. Wir maßen die Weite von Hepaticus und Choledochus an ihrer breitesten Stelle und verglichen die vor und nach der Cecekininjektion gewonnenen Werte miteinander. Außerdem werteten wir die Aufnahmen im Hinblick auf die Menge der ins Duodenum ausgeschiedenen Kontrastmittelmenge aus, und legten insbesondere Wert auf eine plötzliche Dichtezunahme des Kontrastmittelschattens im Bulbus Duodeni.

### Begründung für die Auswahl der Patienten

Auch in dieser Versuchsreihe haben wir unsere Beobachtungen nur bei cholecystektomierten Patienten ausgeführt. Es handelte sich um Krankheitsfälle, die mit dem Sammelbegriff 'Postcholecystektomie-Syndrom' bezeichnet werden. Die Exstirpation der Gallenblase war bei ihnen meist schon vor Jahren durchgeführt worden. Wegen der erst später aufgetretenen Beschwerden standen sie in ambulanter Behandlung der Klinik.

Auf Grund ihres Leidens bestand bei allen Patienten eine echte Indikation zu intensivem diagnostischen Vorgehen. Außerdem kam bei ihnen die Gallenblase

als Ursache der Beschwerden nicht in Betracht, was die Differentialdiagnose erleichtert, und eine Bestimmung der Folgen der Cecekinjektion als Wirkung auf den Sphinkter Oddi ermöglichte.

Es handelte sich also um Probanden, bei denen möglicherweise auch unter anderem eine organische oder funktionelle Sphinktererkrankung bestand. Wir haben deshalb zur Charakterisierung der einzelnen Fälle die jeweilige Symptomatik des Krankheitsbildes mit aufgezeichnet.

#### Die Krankengeschichte der Probanden

wurde mit Hilfe eines schematischen Fragebogens aufgenommen, auf dem die Hauptsymptome der Gallenwegserkrankungen aufgezeichnet sind (siehe Muster). Diese Anordnung hat den Vorteil, daß für die Beurteilung des Einzelfalles eine gemeinsame Vergleichsgrundlage vorhanden ist, nach der man den Typ und die Schwere der Krankheitsbilder beurteilen kann.

Das Postcholecystektomie-Syndrom hat eine Reihe von Ursachen, die teilweise auch außerhalb des Gallenwegsystems lokalisiert sind. Die aufgetretenen Beschwerden stimmen aber, gleich, ob sie von einer Colitis, einem Ulcus Duodeni, einer Hiatushernie, oder den Gallengängen selbst ausgehen, in vielem überein.

Wir haben sie, nach Symptingruppen gegliedert, an Hand eines Fragebogens von den Patienten selbst im einzelnen beschreiben lassen.

Das Symptom 'Schmerz' ist näher charakterisiert als Anfalls- oder Dauerschmerz, Kolik oder dumpfer Druck. Weiter ist die Schmerzstelle und -ausstrahlung, die auslösende Schmerzursache, und die Verbindung mit Übelkeit und Erbrechen aufgeführt. Differentialdiagnostisch von Bedeutung sind außerdem ein früherer oder augenblicklicher Ikterus, Fieberschübe oder Schüttelfrost, sowie Störungen der Verdauung, die sich als Übelkeit, Erbrechen, Koliken, und acholischer oder Fettstuhl äußern können.

Der zweite Teil des Fragebogens enthält die am Gallenwegsystem erhobenen Röntgenbefunde, insbesondere die Weite und den Zustand von Hepaticus und Choledochus.

Die Beurteilung der cholangiographischen Untersuchung der Patienten kann auf diese Weise im Zusammenhang mit den Krankengeschichten der Patienten erfolgen. An der Zunahme der Kontrastmitteldichte im Duodenum und einer Lumenänderung von Hepaticus und Choledochus nach der Cecekinjektion läßt sich der Einfluß des Gallenhormons im einzelnen Fall ermessen.

# MUSTER!

| (Name) | (Hauptbuch-<br>Nr.) | (Film -<br>Nr.) | (Röntgen -<br>Nr.) | (Zimmer -<br>Nr.) | (laufende -<br>Nr.) |
|--------|---------------------|-----------------|--------------------|-------------------|---------------------|
|--------|---------------------|-----------------|--------------------|-------------------|---------------------|

## I. Schmerzen

### 1. Anfallweise

Wann war der erste Anfall?

Wievieler Attacken seither?

In welchem Zeitabstand?

Wie lange dauert ein Anfall?

Ist es eine Kolik?

Tritt der Anfall urplötzlich auf?

Oder sind ihm leichtere Schmerzen

vorausgegangen?

### 2. Dauerschmerz oder nur dumpfer Druck?

In welcher Gegend?

Maximalpunkt?

Ununterbrochen gleich stark?

Oder ist ein Wechsel seiner Intensität  
vorhanden?

Raubt er den Schlaf?

### 3. Beschreibung der Art des Schmerzes:

.....

### 4. An welcher Stelle tritt der Schmerz

oder Druck auf?

Wohin strahlt er aus?

### 5. Wann tritt der Schmerz auf?

Nach dem Essen?

Nach Aufregung, Schock, Ärger?

Nach dem Stuhlgang?

Beim Heben?

Nachts, spontan ohne Ursache?

Beim Erbrechen?

### 6. Ist er verbunden mit Übelkeit?

Erbrechen?

## II. Ikterus

1. Wann zum ersten Mal?
2. Wie oft seither?
3. Verbunden mit Fieber, Schüttelfrost?
4. Wie lange hat er jeweils gedauert?
5. Ist er nach einer Schmerzattacke aufgetreten?
6. Hautfarbe: mehr goldgelb-grün, schmutzig-braun?
7. Bilirubinwerte?

## III. Fieber (unabhängig vom Ikterus)

ständiges Frösteln?

" Fieber?

Fieberschübe?

Schüttelfrost?

Im Anschluß an die Kolik bzw. Schmerz?

Im Zusammenhang mit Ikterus?

## IV. Appetit

Übelkeit?

Erbrechen?

Welche Speisen werden nicht vertragen?

.....

Beschwerden als ihre Folgen:

Übelkeit? Erbrechen? Koliken? Schmerzen?

## V. Stuhlgang

Farbe:

Vorübergehend entfärbt?

Fettstuhl?

Durchfall?

Gewichtsverluste?                      Wieviel?

Urin

Farbänderung nach Schmerzattacke?

## VI. Röntgenbefunde

1. Gallenblase
  - a) Form:
  - b) Füllung
  - c) Kontraktionsfähigkeit
  - d) Konkreme  
Multiple, Wieviele?  
Solitärstein?  
Form, Größe?  
Schattengebend  
Nichtschattengebend
  - e) Lage:
2. Cysticus: normal? ..... dilatiert .....  
Form?  
Verschluß? (durch Konkrement?)
3. Hepaticus: normal?  
gering  
erweitert?  
dilatiert?
4. Choledochus: normal?  
erweitert?                      Dicke:  
Konkremente?
5. Wirsungianus: sichtbarer Reflex?
6. Papilla vateri?                      offen?  
  
rascher Kontrast-  
durchtritt  
  
spitz-konischer Abschluß  
des Choledochus

## VII. Diagnosen

.....

.....

.....

## VIII. Bisherige Therapie

Cholezystektomie?

Wann?

Weitere Beschwerden?

Steine?

Form:

Zahl:

Interne Behandlung:

## IX. Postcholecystektomiesyndrom?

Welche Beschwerden?

## b. Ergebnisse der Versuchsreihe

Wir haben den cholangiographischen Nachweis einer Cholecystokinwirkung auf Hepatocholedochus und Sphinkter Oddi bei 20 Patienten genau ausgeführt. Bei weiteren 10 Patienten wurde zwar die Anamnese der Erkrankung erhoben, aber das Gallenwegshormon nicht injiziert, weil sich die Gallenwege zu wenig mit Kontrastmittel gefüllt hatten, und mit einem Nachweis der durch die Cecekininjektion hervorgerufenen Veränderungen am Sphinkter Oddi nicht zu rechnen war. Die schwache Biligrafindarstellung des Hauptgallenganges war in den meisten Fällen auf eine Ausscheidungsinsuffizienz der Leber zurückzuführen.

Die Cholecystokinanwendung wurde von fast allen Patienten ohne stärkere Nebenerscheinungen vertragen. In wenigen Fällen war es während der Injektion zu einem 'Kribbeln' in der Gallengegend oder zum Auftreten eines allgemeinen Hitzegefühls gekommen. Einer Patientin wurde es während der Applikation vorübergehend übel.

In der folgenden Tabelle sind die bei unseren Probanden an Hand der Fragebogen systematisch aufgezeichneten, im Rahmen des Postcholecystektomie-Syndroms aufgetretenen Einzelsymptome zusammengestellt. Wir haben die Anamnesen von insgesamt 40 Patienten erhoben. Die Hälfte davon wurde in der angegebenen Weise mit Cholecystokinin getestet, während bei 10 weiteren Patienten wegen schwacher Kontrastmittelfüllung des Choledochus kein Cecekin injiziert wurde. Die restlichen 10 Patienten sind, wie bereits im ersten Teil der Arbeit beschrieben, bei Urograffinfüllung des Choledochus über eine T-Drainage untersucht worden. Wir haben die bei ihnen erhobenen Anamnesen in der Tabelle zur Auswertung mit herangezogen.

Untenstehende Tabelle enthält unter anderem die systematisch aufgeschlüsselten Anamnesen der 20 Patienten, denen wir bei cholangiographischer Darstellung des Hauptgallenganges das Gallengangshormon injizierten. Die Auswertung der Cholangiogramme ergab, daß nur ein Teil der Patienten eine deutlich nachweisbare Reaktion auf die Hormoninjektion zeigte. Bei der Beurteilung der Veränderungen muß man allerdings berücksichtigen, daß der Einfluss von Cholecystokinin auf den Sphinkter Oddi und den Hepatocholedochus nur gering ist. Es wurden deshalb auch kleinste Unterschiede in Gallengangswerte und Kontrastmittelausscheidung zwischen den einzelnen Bildern vor und nach der Cecekininjektion zur Auswertung herangezogen. Außerdem gibt die Cholangiographie die an sich geringen Veränderungen nur relativ ungenau wieder.

TABELLE 3: Übersicht über das Auftreten von Einzelsymptomen im Rahmen des Postcholecystektomie-Syndroms bei 40 Patienten.

|                                                              | Zahl der betroffenen Patienten |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| I. Oberbauchschmerzen:                                       | 36                             |
| in der Gallenblasengegend                                    | 20                             |
| diffus                                                       | 16                             |
| mit Ausstrahlung in den Rücken                               | 10                             |
| Schmerzanlaß:                                                | Nahrungsaufnahme               |
| a) unmittelbar nach dem Essen                                | 9                              |
| b) Stunden später                                            | 6                              |
| Aufregung, Ärger                                             | 7                              |
| Körperliche Belastung                                        | 12                             |
| Nachts spontan                                               | 3                              |
| Schmerzart:                                                  | Kolik                          |
| Dauerschmerz                                                 | 11                             |
| dumpfer Druck                                                | 9                              |
| II. Ikterus:                                                 | 9                              |
| III. Fieber (unabhängig vom Ikterus):                        | 15                             |
| IV. Unverträgliche Speisen, wie z. B. Fett oder Mehlspeisen: | 28                             |
| Beschwerden nach dem Essen:                                  | Übelkeit: 5                    |
| Erbrechen:                                                   | 5                              |
| Schmerzen:                                                   | 10                             |
| V. Stuhlgang:                                                | Fettstuhl 3                    |
| Stuhl acholisch                                              | 15                             |
| Obstipation                                                  | 16                             |

#### Auswertung der Cholangiogramme

Die Weite des Hepatocholedochus wurde, nach proximalem und distalem Gangabschnitt differenziert, jeweils an der breitesten Stelle der Gangteile gemessen. Die Choledochusweite war bei vielen unserer Patienten in sich uneinheitlich, weil eine Dilatation der Gallenwege bestand. Als Mittelwert ergab die Auswertung der Cholangiogrammen eine durchschnittliche Weite des

Hepaticus von 7 1/2 mm, des Choledochus von 8 1/2 mm.

Die einzelnen Weiten lagen dabei zwischen 3 und 15 mm und verteilten sich folgendermaßen auf die 20 Fälle:

TABELLE 4

| Weite (mm) | des Hepaticus<br>bei .... Pat. | des Choledochus<br>bei .... Pat. |
|------------|--------------------------------|----------------------------------|
| 3/4        | 1                              | -                                |
| 4          | 1                              | -                                |
| 4/5        | 2                              | 2                                |
| 5          | 1                              | 2                                |
| 5/6        | -                              | 1                                |
| 6          | 2                              | 1                                |
| 6/7        | 2                              | 2                                |
| 7/9        | 1                              | 3                                |
| 8/10       | 4                              | 1                                |
| 9          | 1                              | 1                                |
| 9/10       | -                              | 1                                |
| 9/11       | 1                              | 1                                |
| 10         | 1                              | 2                                |
| 10/12      | 2                              | 1                                |
| 15         | -                              | 1                                |

Nach der Cholecystokinininjektion trat bei einem Teil der Patienten eine Lumenverengung des Hepatocholedochus ein. Nur bei 7 der 20 Patienten war sie allerdings deutlich nachweisbar. Weitere 3 Patienten zeigten eine partielle Engerstellung, d. h. nur ein Gangabschnitt hatte auf das Gallenwegshormon sichtbar reagiert. Es handelte sich im einzelnen um Werte zwischen 0,5 und 2 mm. Die folgende Tabelle gibt die Verteilung der Lumenverengung auf die 10 Fälle wieder, bei denen sie aufgetreten war:

TABELLE 5

| Hepaticus  |         |           | Choledochus |         |           |
|------------|---------|-----------|-------------|---------|-----------|
| Weite (mm) |         | Differenz | Weite (mm)  |         | Differenz |
| vor        | nach    |           | vor         | nach    |           |
| Cecekin    | Cecekin |           | Cecekin     | Cecekin |           |
| 6/7        | 4/5     | 2         | 5           | 4/5     | 0,5       |
| 4/5        | 3/4     | 1         | 9/10        | 8/9     | 1         |
| 8/10       | 8/9     | 0,5       | 4/5         | 3/4     | 1         |
| 9          | 8/9     | 0,5       | 8           | 7/8     | 0,5       |
| 4          | 3       | 1         | 9           | 8/9     | 1         |
| 5          | 4/5     | 0,5       | 4/5         | 3/4     | 1         |
| 6          | 5/6     | 0,5       | 6/7         | 4/5     | 2         |
| 6          | 4/5     | 1,5       | 6           | 5/6     | 0,5       |

Aus der Tabelle 5 ergibt sich, daß sich bei der Hälfte der Patienten durch die Cholecystokinininjektion das Hepaticus- und Choledochuslumen durchschnittlich um rund 1 mm verringerte.

Die Zunahme der Kontrastmitteldichte im Duodenum, ausgelöst durch die Applikation des Gallenhormons, war das zweite Zeichen, aus dem wir auf eine Cholecystokininwirkung schlossen. Sie trat bei der Mehrzahl der Patienten auf, und nur in 2 von 20 Fällen konnten wir sie nicht mit Sicherheit nachweisen. Durchschnittlich war die Dichtezunahme auf den Aufnahmen 2 1/2 Mtn. p.i. am deutlichsten. Die Einzelwerte sind in der Übersichtstabelle aufgeführt.

In der folgenden Gesamttabelle sind die Krankheitssymptome der Probanden und die Ergebnisse der Röntgenuntersuchungen gegenübergestellt. Die Anamnese läßt dabei im einzelnen Fall die Schwere des Krankheitsbildes erkennen; die auslösende Ursache kann man natürlich nicht daraus entnehmen. Wir wissen also im Einzelfall nicht, ob die Erkrankung durch eine Sphinkteropathie entstanden ist. Auch das Ergebnis der Cholecystokininuntersuchung gibt darüber nur sehr bedingt Auskunft, da wir nicht wissen, wie z. B. ein Ausbleiben der Cecekinwirkung zu werten ist.

TABELLE 6

| Nummer                                                          |   | Geschlecht |        |
|-----------------------------------------------------------------|---|------------|--------|
| 1                                                               | 2 | mannl.     | weibl. |
| 1                                                               | + | +          | +      |
| 2                                                               | + | +          | +      |
| 3                                                               | + | +          | +      |
| 4                                                               | + | +          | +      |
| 5                                                               | + | +          | +      |
| 6                                                               | + | +          | +      |
| 7                                                               | + | +          | +      |
| 8                                                               | + | +          | +      |
| 9                                                               | + | +          | +      |
| 10                                                              | + | +          | +      |
| 11                                                              | + | +          | +      |
| 12                                                              | + | +          | +      |
| 13                                                              | + | +          | +      |
| 14                                                              | + | +          | +      |
| 15                                                              | + | +          | +      |
| 16                                                              | + | +          | +      |
| 17                                                              | + | +          | +      |
| 18                                                              | + | +          | +      |
| 19                                                              | + | +          | +      |
| 20                                                              | + | +          | +      |
| I. Schmerzen in der Gallenblasengegend diffus                   |   |            |        |
| Schmerzanlass                                                   |   |            |        |
| Nahrungsaufnahme                                                |   |            |        |
| Aufregung, Ärger                                                |   |            |        |
| Körperliche Belastung                                           |   |            |        |
| Nachts spontan                                                  |   |            |        |
| Schmerzart                                                      |   |            |        |
| Kolik                                                           |   |            |        |
| Dauerschmerzen                                                  |   |            |        |
| dumpfer Druck                                                   |   |            |        |
| II. Ikterus                                                     |   |            |        |
| Gelbfärbung des Skleras                                         |   |            |        |
| Gelbfärbung des Gesichts                                        |   |            |        |
| Gelbfärbung des Urins                                           |   |            |        |
| Gelbfärbung des Stuhls                                          |   |            |        |
| Ubelkeit                                                        |   |            |        |
| Erbrechen                                                       |   |            |        |
| Schmerzen                                                       |   |            |        |
| V. Stuhlgang                                                    |   |            |        |
| Feststuhl                                                       |   |            |        |
| Stuhl acholisch                                                 |   |            |        |
| Obstipation                                                     |   |            |        |
| VI. Röntgenbefunde                                              |   |            |        |
| Gallengänge 1. Ordnung gut dargestellt                          |   |            |        |
| Hepaticus                                                       |   |            |        |
| Weite (mm)                                                      |   |            |        |
| vor Cecekin                                                     |   |            |        |
| nach Cecekin                                                    |   |            |        |
| Choleodochus                                                    |   |            |        |
| Weite (mm)                                                      |   |            |        |
| vor Cecekin                                                     |   |            |        |
| nach Cecekin                                                    |   |            |        |
| Deutliche Kontrastmittelzunahme im Duodenum (Min, p.i. Cecekin) |   |            |        |

Die Ergebnisse der Versuchsreihe zeigen, daß durch Cholecystokinin das Gallengangslumen verengert wird und die Kontrastmittelausscheidung durch die Papilla Vateri zunimmt. Die Ursache dieser Wirkungen, scheint komplexer Natur zu sein, jedenfalls besteht sie nicht einfach darin, daß die Frequenz der Sphinkterperistaltik durch Cholecystokinin erhöht wird. Besonders der Verengung der Choledochusweite müssen andere Wirkungen des Cholecystokinins zugrunde liegen.

Die Grundreaktion des Gallenwegshormons besteht darin, daß sich bei seiner Ausschüttung zunächst die glatten Muskelfasern der Gallenblasenwand kontrahieren. Am Sphinkter Oddi ist diese Reaktionsweise insofern modifiziert, als keine initiale Sphinkterkontraktion im Sinne eines Spasmus erfolgt, wenn wir mit Cholecystokinin reizen, vielmehr wird der Rhythmus der Sphinkterperistaltik beschleunigt. Auf das Duodenum wirkt, wie mehrfach erwähnt, Cholecystokinin ähnlich mit einer Verstärkung der Duodenalmotilität. Wie ist in diesem Zusammenhang die Wirkung auf den Hepatocholedochus zu erklären?

Die glatten Muskelfasern des Hauptgallenganges sind meist schwach entwickelt und nur in Ausnahmefällen regelmäßig in der ganzen Choledochuswand vorhanden. Es ist möglich, daß das Cholecystokinin eine Zusammenziehung der rudimentären Muskelfasern der Choledochuswand bewirkt, ebenso, wie es die glatte Muskulatur der Gallenblase, des Sphinkter Oddi und der Duodenalwand zur Kontraktion bringt. Die bei zwei Patienten beobachteten peristaltikartigen Einschnürungen gehen dann vielleicht auf ein derartiges Muskelfasernetz zurück.

Die Kontraktion aller glatten Muskelfasern des Hepatocholedochus kann, vor allem, wenn diese gut ausgebildet sind, eventuell zu einer cholangiographisch sichtbar werdenden Verengung des Gallengangslumens führen. Wir haben eine solche Verminderung der Choledochusweite um durchschnittlich fast 1 mm bei der Hälfte der untersuchten Patienten beobachten können. Es handelt sich nur um eine minimale Verengung, die aber bei einem durchschnittlichen Gallengangslumen von 8 mm immerhin so bedeutend ist, daß sich sein Querschnitt von  $50 \text{ mm}^2$  auf  $37,5 \text{ mm}^2$  verringert. Die sich dabei ergebende Volumenverminderung kommt sicher auch für die Beurteilung der intracholedochalen Drucksteigerung nach der Cholecystokinininjektion in Betracht. Wir haben im ersten Teil der Arbeit solche Druckerhöhungen von durchschnittlich etwa 3 cm beschrieben. Alleinige Ursache ist dafür aber die Volumenverkleinerung des Hepatocholedochus sicher nicht. Neben der choleretischen Aktivität der Leber übt sicher auch die Frequenzsteigerung der Sphinkterperistaltik durch Cecekin einen Einfluß darauf aus.

Dieselben Faktoren spielen wahrscheinlich bei der Steigerung der Kontrastgalledichte im Duodenum mit. Cholecystokinin wirkt als Choleretikum, und es wird unter seinem Einfluß mehr kontrastmittelhaltige Galle von der Leber sezerniert. Diese Volumenzunahme hat aber auch eine Druckzunahme im Hepatocholedochus zur Folge, der erhöhte Druck seinerseits möglicherweise eine Vergrößerung

der Durchflußmenge durch die Papilla Vateri. Im selben Sinne wirkt dann auch die Volumenverminderung des Hepatocholedochus durch die Kontraktion der Choledochuswandmuskulatur. Eine wichtige Rolle spielt zudem sicher die Beschleunigung der Sphinkterperistaltik nach der Cholecystokininjektion. Man kann allerdings aus der bloßen Frequenzzunahme der Sphinkterkontraktionen nicht schließen, daß auch mehr Galle ausgeschüttet wird. Man müßte mindestens auch die Strömungsgeschwindigkeit der Kontrastgalle und ihre Abhängigkeit von Gallengangsweite und -innendruck kennen.

Trotzdem können wir, obwohl wir auf eine relativ ungenaue Methode angewiesen waren, auch aus dieser Versuchsreihe entnehmen, daß das Cholecystokinin auf den Sphinkter Oddi und, vielleicht auch direkt, auf den Hepatocholedochus einwirkt.

Wir haben diese Versuchsreihe mit der intravenösen Cholangiographie als Darstellungsmethode des Hauptgallenganges durchgeführt, weil wir erproben wollten, ob mit dieser relativ einfachen klinischen Untersuchungsmethode eine Beurteilung der Sphinkterfunktion möglich ist. Die Veränderungen, die sich durch die Cholecystokininwirkung ergeben, sind auf dem Cholangiogramm äußerst geringfügig, und scheinen außerdem sehr stark von physiologischen Unterschieden abzuhängen. Es ist z. B. möglich, daß sich bei der Hälfte der untersuchten Patienten keine Veränderung der Gallengangsweite nach Cecekin ergeben hat, weil als normale physiologische Variante die Muskulatur des Choledochus zu schwach ausgebildet war. Aber auch aus der in fast allen Fällen deutlich nachweisbaren Zunahme der Kontrastmitteldichte im Duodenum lassen sich keine allgemeinen Grundsätze ableiten. Eher schon aus dem Zeitpunkt, zu dem diese aufgetreten war. Wir haben sie bei den einzelnen Probanden je nachdem, 1 bis 5 Min. p. i., nachweisen können. Es ist natürlich möglich, daß es sich auch dabei um eine physiologische Variante handelt. Eventuell spielen aber auch hier die Krankheitsbilder der Sphinkterpathologie mit herein, da es sich bei unseren Fällen um Erkrankungen im Rahmen des Postcholecystektomie-Syndroms handelte.

Eine exakte präoperative Diagnostik einer Sphinkteropathie, oder gar eine Unterscheidung zwischen Papillenstenose oder -verschluß und Dyskinesien des Sphinkter Oddi ist jedenfalls auf diesem Wege nicht möglich.

Caroli u. Mitarb. haben auf anderem Wege, ebenfalls mit Hilfe des Cholecystokinins, in Einzelfällen mit einer Laboratoriumsmethode Dyskinesien der Gallenwege nachweisen können (2). Sie haben bei Bestimmung des Cholecystokinin- und Anticholecystokininspiegels im Urin einer Patientin, die an einer Dyskinesie der Gallenwege erkrankt war, Abweichungen von den Normalwerten festgestellt. Ob es sich dabei um die Ursache oder Folge einer Dysregulation handelt, ist allerdings bisher ungeklärt.

Inwieweit das Gleichgewicht der beiden Gallenhormone Cholecystokinin und Anticholecystokinin in den Dyskinesien der Gallenwege für die Sphinkterpathologie

von Bedeutung ist, läßt sich im Augenblick noch nicht feststellen. Möglicherweise ist es auch an der Entstehung des Postcholecystektomie-Syndroms beteiligt, weil ein Patient nach Exstirpation der Gallenblase nur noch in Spuren Anticholecystokinin besitzt (2).

Beim Gesunden wirkt das Cholecystokinin auf die glatten Muskelfasern von Gallenblase, eventuell auch Hepatocholedochus und Sphinkter Oddi. Darüber hinaus beeinflußt es auch die Duodenalmotilität. In Anbetracht dieser vielfältigen Wirkungen ist der Name 'Cholecystokinin' für das vom Sekretin abgetrennte Gallenwegshormon eigentlich zu eng gefaßt.

### III. ZUSAMMENFASSUNG

Cholecystokinin, das Hormon, welches die physiologischen Kontraktionen der Gallenblase bewirkt, wurde in seinem Einfluß auf das übrige Gallenwegssystem untersucht. Es wurde im besonderen die Wirkung auf den Sphinkter Oddi bei cholecystektomierten Patienten erprobt, bei denen diese Wirkung isoliert studiert werden kann, ohne, daß der Effekt durch die starke Cholecystokinwirkung auf die Gallenblase verdeckt wird.

Bei Kontrastmittelfüllung des Choledochus über eine liegende T-Drainage ließen sich nach der Injektion des Cholecystokinpräparates Cecekin-Vitram zwei Veränderungen wahrnehmen. Der manometrisch bestimmte intracholedochale Residual- und Passagedruck des Sphinkter Oddi stieg innerhalb 1 bis 10 Minuten um durchschnittlich 3 cm an. Die Frequenz der Sphinkteröffnungs- und Schließungsphasen nahm zu, was sich aus einer Verkürzung der durchschnittlichen Gesamtdauersdauer um etwa 6,5 Sekunden ergab.

Die Ursache dafür ist in einer direkten Einwirkung des Cholecystokinin auf die glatte Muskulatur des Sphinkter Oddi und Choledochus zu sehen.

Mit der Cholangiographie ohne T-Drain ist die Darstellung der Cholecystokinwirkung auf den Sphinkter Oddi wesentlich schwieriger. Bei 20 Probanden wurden auch hier Auswirkungen der Cecekininjektion beobachtet. Bei der Hälfte der wegen eines Postcholecystektomie-Syndroms in Behandlung stehenden Patienten trat nach intravenöser Applikation des Gallenhormons eine Lumenverengung des Hauptgallenganges um durchschnittlich 1 mm ein. Außerdem wurde bei fast allen Patienten eine plötzliche deutliche Zunahme des Kontrastmittelschattens im Duodenum festgestellt.

Es wurde gleichzeitig die Frage überprüft, ob die röntgenologisch feststellbare Cholecystokinwirkung auf den Sphinkter Oddi als Funktionstest des Schließmuskels, ähnlich dem Boyden'schen Versuch der Gallenblase, verwertbar ist. Trotz dem in einer Übersicht die Krankengeschichten der Patienten und die Untersuchungsergebnisse gegenübergestellt wurden, war es jedoch nicht möglich, Schlüsse auf eine Sphinkteropathie zu ziehen.

Mein besonderer Dank für ihre Hilfe bei der Ausführung  
meiner Arbeit gilt

Herrn Priv. Doz. Dr. W. GRILL,

Herrn Dr. W. NEFF,

und nicht zuletzt meinem sehr verehrten 'Doktorvater'

Herrn Professor Dr. K. STUHLFAUTH,

1. Caroli, J., Plessier, J. and Plessier B.: Endogenous Cholecystokinin and its Inhibitor. Method of Assessment in Humans; its Role in Normal and Pathologic Physiology.  
Amer. J. of Digestive Diseases, Vol. 6, No. 7, July 1961.
2. W. Grill, H. Pichlmaier, V. Neff, K. Stuhlfauth: Beitrag zur Motilität der Gallenwege. (Untersuchungen über das Gallenhormon Cholecystokinin).  
Münchn. Med. Wochenschr. 18. Jan. 63, No. 3, S. 130-136.
3. Hess, Walter: Die Erkrankungen der Gallenwege und des Pankreas.  
Diagnostik, Klinik und chirurgische Therapie.  
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1961.
4. Hornykiewitsch, Th. und Stender, H. St.: Über das funktionell-morphologische Verhalten der Gallenwege unter normalen und physiologischen Bedingungen.  
Med. Monatsschrift Heft 12, Dez. 1954, Seite 822-825.
5. Jorpes, E. und Mutt, V.: Secretine, Pancreocymine et Cholecystokinine. Les Hormones Silencieuses.  
Pathol. et Biol. Vol. 8, Juin 1960, Nr. 11-12, Seite 1177-92.
6. Knick, B. und Hennemann, G.: Klinische Funktionsdiagnostik der Gallenwege mit Cholecystokinin.  
Gastroenterologia 99: 100 - 109 (1961).
7. Mallet-Guy, Pierre: Pathogenese, Symptomatologie und Therapie pathologischer Veränderungen der Papilla Vateri.  
Dtsch. Med. Wschr. Nr. 16, Seite 652-658 (15. April 1960).
8. Plessier, J. und B.: Dosage Biologique de L'Urocholecystokinine selon la methode de Syatos.  
Arch. des Maladies de l'App. Digest. No. 12, Dec. 1960, pages 1601 a 1610.
9. Plessier, J.: Das inhibierende Hormon des Cholecystokinins.  
Seine Bedeutung in der Gallen- und Pankreaspathologie. (Übersetzung).
10. Plessier, J.: Confrontation des Actions Cholecystokinetiques et Choleretiques de la Cholecystokinine, du Sorbitol, de l'Huile d'Olive et du Sulfate de Magnesie.  
Path. et Biol. Bol. 8, Juin 1960, No. 11-12, Seite 1201-1210.
11. Plessier, J. et Marsico, G.: La Cholecystokinine J.M. Son Emploi en Cholecystographie, Radiomanometrie et Cinematographie Biliaire.  
Ann. Radiol. 1960, 3, No. 11-12, S. 801-810.

12. Schöndube, Wilhelm: Über die Dyskinesien der Gallenwege (Vortrag).
13. Seitz, Walter: Über die Prüfung der Gallenblasenkontraktion mit Mannit und Sorbit bei Cholecystographien.  
Klin. Wschr. Nr. 32/33, Seite 519-520, 7. Aug. 1943.
14. Svatos, A., Qeisnerova, M. et Vokac, V.: Elektrophorese sur papier de la cholecystokinine, de l'urocholecystokinine, de la villikinine et de l'urovillikinine.  
Path. et Biol. Vol. 8, Juin 1960, No. 11-12, Seite 1193-96.
15. Stuhlfauth, Konrad: Übersichtsreferat über Gallengangsprobleme.  
Bayr. Internistentagung 1961.
16. Torsoli, Ramornio, Colagrande und Demaio: Experiments with Cholecystokinin.  
Acta Radiol. 55: 193, 1961.
17. Cecekin-Vitrum Stockholm. Literatur über Cholecystokinin.

## LEBENS LAUF

Am 19. März 1939 wurde ich als jüngster Sohn des Kaufmanns Josef Mittl und seiner Ehefrau Maria in München geboren.

Ich besuchte 4 Jahre lang die Volksschule in München-Pasing. Im September 1949 trat ich in die Oberrealschule München-Pasing über. Mit dem Abitur schloß ich im Juli 1958 meine Schulbildung ab.

Im Wintersemester 1958/59 begann ich das Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Nach zwei Semestern legte ich dort das Vorphysikum, nach 5 Semestern das Physikum ab. Das Staatsexamen folgte im Wintersemester 1963/64, ebenfalls an der Universität München.







